

**Process for the preparation of beta -lactams, and beta -lactams**

**Patent number:** DE3620467  
**Publication date:** 1987-01-02  
**Inventor:** ERNST BEAT DR (CH); BELLUS DANIEL DR (CH)  
**Applicant:** CIBA GEIGY AG (CH)  
**Classification:**  
- **International:** **C07D205/08; C07D405/04; C07F7/18; C07D205/00; C07D405/00; C07F7/00; (IPC1-7): C07D205/08; C07C59/125; C07D405/04; C07D405/06; C07D409/04; C07F7/10; A61K31/395; C07D205/08; C07D307/38; C07D333/06**  
- **European:** C07D205/08; C07D405/04; C07F7/18C4D4D2  
**Application number:** DE19863620467 19860619  
**Priority number(s):** CH19850002620 19850620

**Report a data error here**

**Abstract of DE3620467**

The reaction of Schiff's bases of the formula  $R^{(3)}-N=CH-R^{(2)}$  (I), in which  $R^{(2)}$  is a substitutable group or a radical which can be converted into a substitutable group and  $R^{(3)}$  is a protective group, with a carboxylic acid derivative of the formula  $H_3C-CH(OR^{(1)})CH_2COX$  (II), in which  $R^{(1)}$  denotes a protective group, in the presence of a tertiary amine, leads in high yields to ss-lactams of the formula I. The ss-lactams of the formula I are intermediates for the preparation of penem and carbapenem derivatives.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
11 DE 3620467 A1

21 Aktenzeichen: P 36 20 467.6  
22 Anmeldetag: 19. 6. 86  
43 Offenlegungstag: 2. 1. 87

51 Int. Cl. 4:  
C 07 D 205/08

C 07 D 405/04  
C 07 D 405/06  
C 07 D 409/04  
C 07 C 59/125  
C 07 F 7/10

DE 3620467 A1

51 // C07D 333:08,307:38(C07D 205/08,A61K 31:395)

30 Unionspriorität: 32 33 31  
20.06.85 CH 2620/85-3

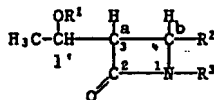
71 Anmelder:  
CIBA-GEIGY AG, Basel, CH

74 Vertreter:  
Zumstein, F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Assmann, E.,  
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.,  
Pat.-Anw., 8000 München

72 Erfinder:  
Ernst, Beat, Dr., Basel, CH; Bellus, Daniel, Dr.,  
Riehen, CH

54 Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -Lactamen und  $\beta$ -Lactame

Die Umsetzung von Schiff'schen Basen der Formel  $R^3$ - $N=CH-R^2$  (II), worin  $R^2$  eine substituierbare Gruppe oder ein in eine substituierbare Gruppe überführbarer Rest und  $R^3$  eine Schutzgruppe sind, mit einem Carbonsäurederivat der Formel  $H_3C-CH(OR^1)CH_2COX$  (II), worin  $R^1$  eine Schutzgruppe bedeutet, in Gegenwart eines tertiären Amines, führt in hohen Ausbeuten zu  $\beta$ -Lactamen der Formel I



DE 3620467 A1

Die  $\beta$ -Lactame der Formel I sind Zwischenprodukte zur Herstellung von Penem- und Carbapenemderivaten.

$$\begin{array}{c}
 \text{OR}^1 \quad \text{H}_a \quad \text{H}_b \\
 | \quad | \quad | \\
 \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{C}-\text{C}-\text{R}^2 \\
 | \quad | \quad | \\
 1' \quad \text{C}^2-\text{N}-\text{R}^3 \\
 || \\
 \text{O}
 \end{array} \quad (I)$$
$$\text{R}^3-\text{N}=\text{CH}-\text{R}^2 \quad (11)$$
$$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{OR}^1}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{COX} \quad (\text{III})$$
$$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}(\text{OR}^{\text{E}})_2$$

40

15

O=C1NC(=S1)c2ccccc2

$$\begin{array}{c}
 \text{OR}^1 \quad \text{H}_a \quad \text{H}_b \\
 | \quad | \quad | \\
 \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{C}-\text{C}-\text{R}^2 \\
 | \quad | \\
 1' \quad \text{C}-\text{N}-\text{R}^3 \\
 || \\
 \text{O}
 \end{array}
 \quad (1a)$$
$$\begin{array}{c} \text{OR}^1 \\ | \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{COX} \end{array} \quad (\text{IIIa})$$

2

4. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es bei einer Temperatur von 0°C bis 150°C durchgeführt wird.

5. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das tertiäre Amin der Formel IV



entspricht, worin  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig voneinander lineares oder verzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl bedeuten.

6. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formeln II und III in äquimolaren Mengen verwendet werden, oder dass ein geringer Ueberschuss der Verbindungen der Formel III verwendet wird.

7. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von Lactamen der Formel I, worin die Wasserstoffatome  $H_a$  und  $H_b$  zueinander in Transstellung stehen. 15

8. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib,



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die für Formel I angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man das Lactam der Formel Ib aus dem Gemisch der Transverbindungen durch Kristallisation oder Chromatographie isoliert. 30

9. Verfahren gemäss Anspruch 1, worin  $R^1$  in Formel I Alkoxyethoxymethyl, Trialkylsilyl, Benzyl, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl, Allyl, Crotonyl oder  $-C(O)OR^4$  ist und  $R^4$  unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet. 35

10. Verfahren gemäss Anspruch 9, worin  $R^1$  in Formel I Benzyl, Triphenylmethyl, Dimethyltertiärbutylsilyl oder (1,1,2,2-Tetramethylethyl)dimethylsilyl ist.

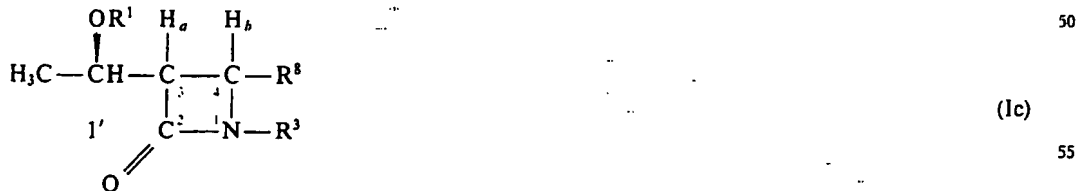
11. Verfahren gemäss Anspruch 1, worin  $R^2$  in Formel I Furyl, Thiophenyl, 1-Furylethen-2-yl, Phenyl, Mono-, Di- oder Trialkoxyphenyl, Alkylthio, Benzylthio, Phenylthio, Alkoxy,  $-C(O)OR^4$ , 1-Phenylethen-2-yl, 1-Phenyl-2-methylethen-2-yl, 1-(Mono-, Di- oder Trialkoxyphenyl)-ethen-2-yl oder 1-(Mono-, Di- oder Trialkoxyphenyl)-2-methyl-ethen-2-yl ist. 40

12. Verfahren gemäss Anspruch 11, worin  $R^2$  in Formel I Fur-2-yl, Phenyl, Meta- oder Paramethoxyphenyl, Trans-1-Phenyl-ethen-2-yl, Trans-1-Furyl-ethen-2-yl, Carbomethoxy, Carbobenzyloxy oder Ethylthio ist.

13. Verfahren gemäss Anspruch 1, worin  $R^3$  in Formel I Trialkylsilyl, Phenyl, Mono-, Di- oder Trialkoxyphenyl, Benzyl, Mono-, Di- oder Trialkoxybenzyl, 1,1-Dialkylalk-1-yl, Allyl oder Crotonyl ist. 45

14. Verfahren gemäss Anspruch 13, worin  $R^3$  in Formel I p-Methoxyphenyl, p-Methoxybenzyl, m-Methoxyphenyl, 1,3-Dimethoxyphen-4-yl, 1,3-Dimethoxybenzyl, 1,2-Dimethoxyphen-4-yl oder Allyl ist.

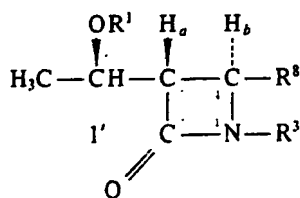
15. 1'-R- $\beta$ -Lactame der Formel Ic



worin  $R^1$  und  $R^3$  eine Schutzgruppe darstellen und  $R^8$  einen aromatischen oder O- oder S-heteroaromatischen Rest, der über eine  $-CH-CH-$  oder  $-C(CH_3)=CH-$  Gruppe an das  $C_4$ -Atom gebunden sein kann, Alkylthio, Arylthio, Aralkylthio, Alkoxy oder Aralkoxy bedeutet. 60

16. Lactame gemäss Anspruch 15, worin die Wasserstoffatome  $H_a$  und  $H_b$  zueinander in Transstellung stehen.

17. Lactame gemäss Anspruch 16 der Formel Id 65



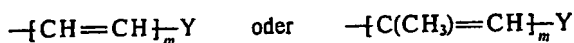
(Id)

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die für Formel Ic angegebene Bedeutung haben.

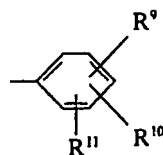
18. Lactame gemäss Anspruch 15, worin R<sup>1</sup> Alkoxyethoxymethyl, Trialkylsilyl, Benzyl, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl, Allyl, Crotonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Acyl oder -C(O)OR<sup>4</sup> ist und R<sup>4</sup> unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet.

19. Lactame gemäss Anspruch 18, worin R<sup>1</sup> Benzyl, Triphenylmethyl, Dimethyltertiärbutylsilyl oder (1,2-Dimethyl-2-butyl)dimethylsilyl ist.

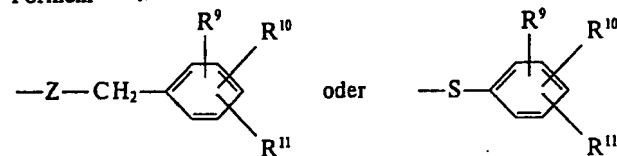
20. Lactame gemäss Anspruch 15, worin R<sup>8</sup> in Formel Ic oder Id ein Rest der Formeln



worin m für 0 oder 1 steht und Y Furyl, Thiophenyl oder



bedeutet, worin R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio stehen, oder R<sup>8</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, oder einen Rest der Formeln



darstellt, worin Z für -O- oder -S- steht und R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> die zuvor angegebene Bedeutung haben.

21. Lactame gemäss Anspruch 20, worin R<sup>8</sup> Fur-2-yl, Thiophen-2-yl oder Methoxyphenyl bedeutet.

22. Lactame gemäss Anspruch 1, worin R<sup>3</sup> Trialkylsilyl, Phenyl, Mono-, Di- oder Trialkoxyphenyl, Benzyl, Mono-, Di- oder Trialkoxybenzyl, 1,1-Dialkylalk-1-yl, Allyl oder Crotonyl ist,

23. Lactame gemäss Anspruch 22, worin R<sup>3</sup> p-Methoxyphenyl, p-Methoxybenzyl, m-Methoxyphenyl, 1,3-Dimethoxyphen-4-yl, 1,3-Dimethoxybenzyl, 1,2-Dimethoxyphen-4-yl oder Allyl ist.

#### Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von β-Lactamen mit einer O-geschützten Seitenkette durch die Umsetzung von O-geschützten β-Hydroxybuttersäurehalogeniden mit Schiff'schen Basen in Gegenwart eines tertiären Amines, sowie bestimmte β-Lactame.

β-Lactame sind wertvolle Ausgangsprodukte für die Herstellung von Penemen und Carbapenemen. In Tetrahedron Letters, Vol. 40, No. 10, S. 1795—1802 (1984) ist eine mehrstufige stereospezifische Synthese zur Herstellung von hydroxylierten β-Lactamen beschrieben (Threoninweg). Hierbei sind auf direktem Weg nur solche β-Lactame zugänglich, die am C<sub>4</sub>-Atom durch Carbalkoxy substituiert sind. Die Carbalkoxygruppe kann durch bekannte chemische Reaktionen in andere Substituenten überführt werden. Es ist wünschenswert, eine einstufige Synthese bereitzustellen, die zudem von einfach zugänglichen Reaktanden ausgeht.

Aus Tetrahedron Letters No. 40, S. 4091—4094 (1972) ist es bekannt, dass die Umsetzung von β-Methoxypropionsäurechlorid mit Diphenylazomethin in Gegenwart von Triethylamin 1,4-Diphenyl-3-methoxymethyl-azetidinon ergibt. Die Verbindung wird jedoch nur bei einer Reaktionsvariante in einer äusserst geringen Ausbeute von nur 0,5 Prozent erhalten. Es wurde nun gefunden, dass die Ausbeuten wesentlich erhöht werden können, wenn O-geschütztes β-Hydroxybuttersäurehalogenid als Reaktand verwendet wird.

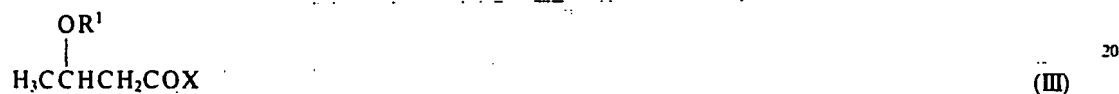
Ein Gegenstand vorliegender Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von β-Lactamen der Formel I



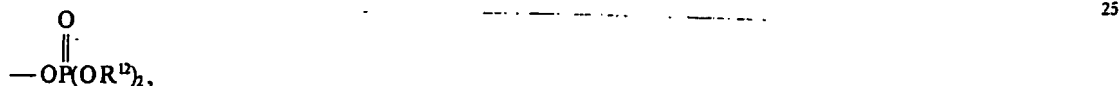
worin  $\text{R}^1$  eine Schutzgruppe bedeutet,  $\text{R}^2$  eine substituierbare Gruppe oder ein in eine substituierbare Gruppe überführbarer Rest ist und  $\text{R}^3$  eine Schutzgruppe darstellt, durch Umsetzung von O-geschützten  $\beta$ -Hydroxycarbonsäurederivaten mit einer Schiff'schen Base der Formel II



worin  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die zuvor angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart mindestens äquimolarer Mengen eines tertiären Amines oder von Mischungen tertiärer Amine, das dadurch gekennzeichnet ist, dass das Carbonsäurederivat ein solches der Formel III



ist, worin  $\text{R}^1$  die zuvor angegebene Bedeutung hat, und X für F, Cl, Br, Acyloxy,



worin  $\text{R}^{12}$  einen aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, oder einen Rest der Formel



In einer bevorzugten Ausführungsform werden mit dem erfindungsgemässen Verfahren Verbindungen der Formel Ia hergestellt,



worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die für Formel I angegebene Bedeutung haben, wobei man ein R-Carbonsäurederivat der Formel IIIa



verwendet, worin  $\text{R}^1$  und X die für Formel III angegebene Bedeutung haben.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird zweckmässig in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Das Lösungsmittel kann auch das verwendete tertiäre Amin sein. Geeignete Lösungsmittel sind lineare oder cyclische Ether wie z.B. Dimethylether, Diethylether, Dibutylether, Ethylenglykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan und N-Methylmorpholin; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, 1,2-Dichlorethan, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol; Kohlenwasserstoffe wie z.B. Pentan, Hexan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol und Xylol; oder Nitrile wie z.B. Acetonitril.

Die Reaktionstemperatur beträgt vorteilhaft 0 bis 150°C, besonders 20 bis 100°C.

Geeignete tertiäre Amine sind besonders aliphatische Amine. Es kann sich auch um N-heterocyclische Amine handeln. In einer bevorzugten Ausführungsform weisen die aliphatischen tertiären Amine die Formel IV



auf, worin  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig voneinander lineares oder verzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl bedeuten.  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  sind insbesondere  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl.

Beispiele für tertiäre Amine sind Trimethylamin, Dimethylethylamin, Triethylamin, Tri-n-propyl- oder Tri-i-propylamin, Diisopropylethylamin, Tri-n-butylamin, Tripentylamin, Trihexylamin, Cyclohexyldimethylamin, Pyridin, N-Methylpyrrolidin, N-Methylpiperidin, N,N-Dimethylpiperazin und N-Methylmorpholin. Zusammen mit einem tertiären Amin oder an Stelle von tertiären Aminen der oben genannten Art können auch chirale Basen verwendet werden, zum Beispiel (+)- $\beta$ -Phenylethyl-dimethylamin, (-)-Chininacetat, (-)-Brucin und (-)-Cinchonidinacetat.

Die Verbindung der Formeln II und III werden vorteilhaft in äquimolaren Mengen eingesetzt oder es wird ein geringer Ueberschuss von Verbindungen der Formel III verwendet.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann in verschiedenen Varianten ausgeführt werden:

a) Man kann die Schiff'sche Base der Formel II, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, vorlegen, das Buttersäurederivat der Formel III zugeben, und danach das tertiäre Amin. Darauf wird das Reaktionsgemisch erwärmt und ausreagiert.

b) Man legt die Schiff'sche Base der Formel II und das tertiäre Amin und gegebenenfalls ein Lösungsmittel vor, erwärmt auf Rückflusstemperatur und tropft dann das Buttersäurederivat der Formel III zu, und läßt ausreagieren.

c) Man geht gemäß b) vor und gibt anstelle des Buttersäurederivates das Umsetzungsprodukt aus O-geschützter  $\beta$ -Hydroxybuttersäure und 1-Chlor-2-methyl-N,N-dimethylpropenylamin, gelöst in einem inerten Lösungsmittel, zu dem vorgelegten Gemisch aus Schiff'scher Base und tertiärem Amin.

Die  $\beta$ -Lactame der Formel I werden in üblicher Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert. Zweckmässig wird das Reaktionsgemisch mit Wasser und einer Salzlösung (z.B. NaCl) gewaschen, danach getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Durch Kristallisation, Destillation oder chromatographische Methoden kann das erhaltene Produkt weiter gereinigt werden.

Es wurde gefunden, dass bei der Reaktion überwiegend Trans( $H_a, H_b$ )- $\beta$ -Lactame entstehen. Bevorzugt sind daher Lactame der Formel I bzw. Ia, worin die Wasserstoffatome  $H_a$  und  $H_b$  in Transstellung zueinander stehen. Im allgemeinen sind im Reaktionsgemisch beide Transverbindungen enthalten, wobei der Anteil des Diastereomeren A und des Diastereomeren B (vergleiche Beispiel 1b) unterschiedlich hoch sein kann. Aus den Gemischen der optischen Isomeren können nach bekannten Methoden wie z.B. Kristallisation oder Chromatographie die reinen Diastereomeren isoliert werden. Besonders wertvoll als Baustein für Peneme und Carbapeneme sind  $\beta$ -Lactame der Formel Ib



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die für Formel I angegebene Bedeutung haben.

Bei  $R^1$  in den Formeln I, Ia und Ib kann es sich zum Beispiel um Alkoxyethoxymethyl, Trialkylsilyl, Benzyl, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl, Allyl, Crotonyl oder  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ , worin  $R^4$  unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl ist, handeln. Das Trialkylsilyl entspricht bevorzugt der Formel  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{R}^1$ , worin  $R^1$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Tertiärbutyl, 1,1,2-Trimethylethyl oder 1,2-Dimethyl-2-butyl ist. Die Alkoxygruppe im Alkoxyethoxymethyl enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome. Beispiele sind Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl und besonders Methyl. Substituenten für den Rest  $R^4$  sind z.B.  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder -Alkoxy und Halogen, besonders F und Cl. Als Alkyl enthält  $R^4$  bevorzugt 1-4 C-Atome und als Cycloalkyl ist  $R^4$  bevorzugt Cyclohexyl. Beispiele für  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ -Reste sind Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Butoxy-, 1,1,1-Trifluor-2,2-dichlorpropoxy-, Phenoxy- und Benzoyloxycarbonyl. Insbesondere bevorzugt ist  $R^1$  Benzyl, Triphenylmethyl, Dimethyltertiärbutylsilyl, (1,1,2,2-Tetramethylethyl)dimethylsilyl oder Methoxyethoxymethyl.

Bei  $R^2$  in den Formeln I, Ia und Ib handelt es sich bevorzugt um Furyl, Thiophenyl, 1-Furyl-ethen-2-yl, Phenyl, Mono-, Di- oder Trialkoxyphenyl, Alkylthio, Benzylthio, Phenylthio, Alkoxy,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ , 1-Phenylethen-2-yl, 1-Phenyl-2-methylethen-2-yl, 1-(Mono-, Di- oder Trialkoxyphenyl)-ethen-2-yl oder 1-(Mono-, Di- oder Trialkoxyphenyl)-2-methyl-ethen-2-yl.

Die Gruppe  $R^2$  kann substituiert sein z.B. durch Halogen wie F oder Cl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl. Das

Alkoxy in den Alkoxyphenylgruppen enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome und ist besonders Methoxy. Das Alkylthio und Alkoxy enthält bevorzugt 1 bis 6 C-Atome und ist z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy oder entsprechende Alkylthiogruppen. Für die Gruppe  $-C(O)OR^4$  gelten die gleichen Bevorzugungen wie für  $R^1$  gleich  $-C(O)OR^4$ .

Insbesondere ist  $R^2$  Fur-2-yl, Phenyl, Meta- oder Paramethoxyphenyl, trans-1-Phenyl-ethen-2-yl, trans-1-Furyl-ethen-2-yl, Carbomethoxy, Carbobenzyloxy oder Ethylthio.

Die Ueberführung von  $R^2$  in substituierbare Gruppen erfolgt im allgemeinen durch oxidative Methoden unter Bildung von Carboxyl oder Acetyl. Diese Verbindungen können dann in üblicher Weise für die Synthese von Penemen bzw. Carbapenemen verwendet werden.

Bei  $R^3$  in den Formeln I, Ia und Ib handelt es sich bevorzugt um Trialkylsilyl, Phenyl, Mono-, Di- oder Trialkoxyphenyl, Benzyl, Mono-, Di- oder Trialkoxybenzyl, 1,1-Dialkylalk-1-yl, Allyl oder Crotonyl. Bevorzugungen für solche Schutzgruppen sind zuvor für  $R^1$  angegeben worden. Bei 1,1-Dialkylalk-1-yl handelt es sich vorzugsweise um 1,1-Dimethylalk-1-yl mit insbesondere 4 bis 10 C-Atomen. Ein Beispiel ist t-Butyl. Bevorzugt ist  $R^3$  p-Methoxyphenyl, p-Methoxybenzyl, m-Methoxyphenyl, 1,3-Dimethoxyphen-4-yl, 1,3-Dimethoxybenzyl, 1,2-Dimethoxyphen-4-yl oder Allyl. Besonders bevorzugt sind Mono-, Di- und Trimethoxybenzyl- oder -phenyl.

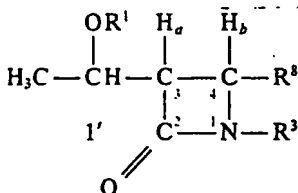
Bei den Azomethinen der Formel II handelt es sich um bekannte bzw. nach analogen Verfahren (vgl. Houben-Weyl, Band VII/1, S. 413—488) herstellbare Verbindungen.

$\beta$ -Hydroxybuttersäurehalogenide mit geschützter Hydroxygruppe sind bekannt oder in bekannter Weise durch Halogenierung von O-geschützter  $\beta$ -Hydroxybuttersäure mit z.B.  $SOCl_2$ ,  $(COCl)_2$  oder Chlorenaminen, erhältlich.

Verbindungen der Formel III sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Bei  $R^1$  kann es sich um Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 12, besonders 1 bis 4 C-Atomen, z.B. Methyl oder Ethyl; um Cycloalkyl, besonders Cyclohexyl; um  $C_6-C_{12}$ -Aryl, besonders Phenyl, um  $C_7-C_{12}$ -Aralkyl, besonders Benzyl und Phenylethyl und um  $C_8-C_{14}$ -Alkylaralkyl, z.B. Methylbenzyl, Dimethylbenzyl, Ethylbenzyl und Methylphenylethyl, handeln. X in Formel III als Acyloxy enthält vorzugsweise 1 bis 12 C-Atome. Das Acyloxy kann substituiert sein, bevorzugt mit Halogen, z.B. Cl und besonders F. Beispiele sind Formyloxy, Acetyloxy, Propionyloxy, Butyroyloxy, Benzoyloxy, Phenylacetyloxy und Trifluoracetyloxy. X ist besonders bevorzugt Cl.

Mit  $R^1$ -Gruppen O-geschützte R- $\beta$ -Hydroxybuttersäurederivate der Formel IIIa sind neu und ebenfalls ein Gegenstand der Erfindung. Sie sind auf gleiche Weise erhältlich, wobei man entsprechend O-geschützte R- $\beta$ -Hydroxybuttersäure zur Herstellung des Säurechlorides durch Halogenierung verwendet. Aus den Säurehalogeniden kann man die anderen Derivate der Formel IIIa in bekannter Weise herstellen. Die O-geschützte R- $\beta$ -Hydroxybuttersäure kann durch Depolymerisation von Polyhydroxybuttersäure (vgl. D. Seebach et al, Helvetica Chimica Acta, Vol. 65, Fass. 2, S. 495—503, 1982) unter Bildung von R(-)- $\beta$ -Hydroxybuttersäureestern, anschließende Einführung der Schutzgruppe und nachfolgende Hydrolyse zur Säure erhalten werden.

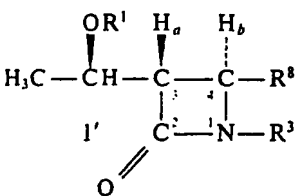
Mit dem erfindungsgemässen Verfahren werden erstmals auf direktem Wege 1'-R- $\beta$ -Lactame mit bestimmten Substituenten am  $C_4$ -Atom zugänglich. Ein weiterer Gegenstand vorliegender Erfindung sind 1'-R- $\beta$ -Lactame der Formel Ic.



worin  $R^1$  und  $R^3$  eine Schutzgruppe darstellen und  $R^8$  einen aromatischen oder O- oder S-heteroaromatischen Rest, der über eine  $-\text{CH}=\text{CH}-$  oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$  Gruppe an das  $C_4$ -Atom gebunden sein kann, Alkylthio, Arylthio, Aralkylthio, Alkoxy oder Aralkoxy bedeutet.

Für die Schutzgruppen  $R^1$  und  $R^3$  gelten die gleichen Bevorzugungen wie schon zuvor für die Lactame der Formel I.

Bevorzugter sind solche Lactame der Formel Ic, in denen die Wasserstoffatome  $H_a$  und  $H_b$  zueinander in Transstellung stehen sowie Gemische der beiden Transisomeren, mit vorzugsweise einem Gehalt von mehr als 50% des 1'-R-Diastereomeren der Formel Id. Dieses Distereomere kann durch übliche Methoden von 1'-R-Diastereomeren der Formel Ic getrennt und rein isoliert werden. Besonders bevorzugt sind 1'-R- $\beta$ -Lactame der Formel Id worin  $R^1$ ,  $R^8$  und  $R^3$  die für Formel Ic angegebene Bedeutung haben.



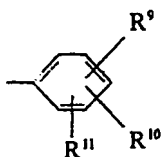




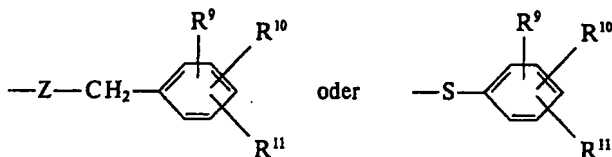
In einer bevorzugten Ausführungsform ist  $\text{R}^8$  in Formel Ic oder Id ein Rest der Formeln



worin  $m$  für 0 oder 1 steht und  $\text{Y}$  Furyl, Thiophenyl oder



bedeutet, worin  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  und  $\text{R}^{11}$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxy oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylthio stehen, oder  $\text{R}^8$   $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxy, oder einen Rest der Formeln



darstellt, worin  $\text{Z}$  für  $-\text{O}-$  oder  $-\text{S}-$  steht und  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  und  $\text{R}^{11}$  die zuvor angegebene Bedeutung haben.

Beispiele für  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  und  $\text{R}^{11}$  als Alkyl, Alkoxy und Alkylthio sind Butyl, Isopropyl, n-Propyl, Ethyl, Butoxy, Propoxy, Ethoxy, Ethylthio und besonders Methyl, Methoxy und Methylthio. Die Reste  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  und  $\text{R}^{11}$  sind vorzugsweise in Ortho- und/oder Parastellung zur freien Bindung gebunden.  $\text{R}^8$  als Alkoxy kann z.B. Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy, n-, i- oder t-Butoxy sein. Bei  $\text{R}^8$  als Alkylthio kann es sich um Methylthio, Ethylthio, n- oder i-Propylthio oder n-, i- oder t-Butylthio handeln.

Besonders bevorzugt ist  $\text{R}^8$  Fur-2-yl, Thiophenyl-2-yl oder Methoxyphenyl.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen mit  $\text{R}^2$  gleich substituierbarer Gruppe eignen sich als Bausteine für Peneme und Carbapeneme [vgl. Tetrahedron Letters, Vol. 23, No. 22, pp 2293-2296 (1982)], wobei übliche Synthesemethoden angewendet werden. Die Ueberführung von  $\text{R}^2$  in substituierbare Gruppen (z.B. Acyloxy) erfolgt mittels bekannter Methoden, z.B. Ozonolyse oder Oxidation mit  $\text{RuO}_4$ ,  $\text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_4$  oder  $\text{KMnO}_4$ .

Mit dem erfindungsgemässen Verfahren werden die gewünschten  $\beta$ -Lactame mit teilweise hohen Ausbeuten in einem einzigen Verfahrensschritt erhalten.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher.

#### Beispiele 1-26:



148 mmol R-3-hydroxybuttersäuremethylester, 178 mmol Triphenylchlormethan, 222 mmol Triäthylamin und 29,6 mmol Dimethylaminopyridin werden in 50 ml DMF bei  $40^\circ\text{C}$  46 Std. gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 300 ml Diethyläther verdünnt, zweimal mit je 200 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Anschliessend wird der Rückstand mit 250 ml n-Hexan aufgeschlämmt, der feste Niederschlag abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedunstet. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel liefert den Ester.

In analoger Weise erhält man, ausgehend vom entsprechenden Methyl- oder Ethylester,



mit  $\text{R}'$  gleich Benzyloxy, Tertiärbutyldimethylsilyloxy und (1,2-Dimethylbut-2-yl)dimethylsilyloxy, und  $\text{R}''$  gleich  $\text{CH}_3$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , wenn man anstelle von Triphenylchlormethan Benzylchlorid, Tertiärbutyldimethylchlorsilan

bzw. (1,2-Di-methylbut-2-yl)-dimethylchorsilan verwendet, an Stelle von Triäthylamin Imidazol einsetzt, die Reaktionstemperatur bei 0–10°C hält und die gewünschten Ester destillativ reinigt.

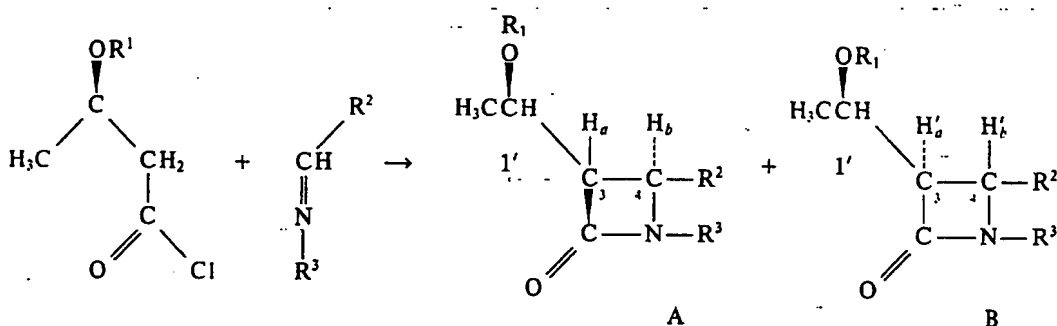
13,9 mmol O-geschützter Buttersäuremethylester werden in 30 ml Ethanol und 10 ml H<sub>2</sub>O mit 42 mmol KOH verseift. Die Säure wird durch Versetzen mit Salzsäure und abfiltrieren des Niederschlags erhalten.

10,8 mmol O-geschützte Buttersäure in 18 ml Chloroform werden bei 0°C mit 10,8 mmol 1-Chlor-2-methyl-N,N-dimethylpropenylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt und anschliessend direkt als Chloroform-Lösung des Säurechlorides in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

Die geschützten Hydroxbuttersäurechloride der Formel IIIa wurden in situ hergestellt und nicht isoliert. Zu ihrer Identifizierung wurden von den Reaktionsgemischen IR-Spektren aufgenommen.

R <sup>1</sup>	IR (CHCl <sub>3</sub> )cm <sup>-1</sup>
Benzyl	1800
Dimethyl-tert.-butylsilyl	1802
Dimethyl-2,3-dimethylbut-2-ylsilyl	1801
Trityl	1798

### Herstellung von β-Lactamen



10 mmol Azomethin und 10 mmol Triethylamin werden in 40 ml Chloroform gelöst und zum Rückfluss erhitzt. Dann wird die Reaktionslösung gemäss a), enthaltend 10,8 mmol R<sup>1</sup>-geschütztes Buttersäurechlorid in 40 ml Chloroform gelöst, während 1 Stunde zugetropft. Dann wird noch 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 250 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit 100 ml Wasser und einmal mit 100 ml NaCl/Wasser gewaschen, die Chloroformlösung über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (40/60 Petroether/Essigsäureethylester 6:1) chromatographiert.

Aus dem H-NMR-Spektren ergibt sich, dass im Reaktionsprodukt die Verbindungen A und B enthalten sind. Wenn das Reaktionsprodukt gemäss Beispiel 18 aus Diisopropylether umkristallisiert wird, erhält man das reine 1'R, 3S,4S-3-(1'-Triphenylmethoxyethyl)-4-(fur-2'-yl)-N-p-methoxyphenyl-azetidinon als kristalline Verbindung. Aus der Mutterlauge kann das 1'R,3R,4R-3-(1'-Triphenylmethoxyethyl)-4-(fur-2'-yl)-N-p-methoxyphenyl-azetidinon als kristalline Verbindung durch fraktionierte Kristallisation erhalten werden.

In der nachfolgenden Tabelle sind die erhaltenen Produkte mit ihren H-NMR-Daten bezüglich H<sub>a</sub> und H<sub>b</sub>, bzw. H<sub>a</sub>' und H<sub>b</sub>' und Ausbeuten angegeben.

Tabelle

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	H-NMR (250 MHz CDCl <sub>3</sub> )		Aus- beute [%]
				H <sub>a</sub> (ppm)	H <sub>b</sub> (ppm) (Duplett)	
1	Benzyl	Fur-2-yl	p-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 4,90 H <sub>b</sub> 5,06	78
2	Benzyl	p-Phenylethenyl	p-Methoxyphenyl	H <sub>a</sub> ' 3,34* H <sub>a</sub> 3,18*		33
3	Benzyl	Fur-2-yl	m-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 5,33 H <sub>b</sub> 5,40	36
4	Benzyl	Fur-2-yl	2,4-Dimethoxyphenyl		H <sub>b</sub> 5,21 H <sub>b</sub> 5,28	57
5	Benzyl	Fur-2-yl	3,4-Dimethoxyphenyl		H <sub>b</sub> 4,89 H <sub>b</sub> 5,06	61

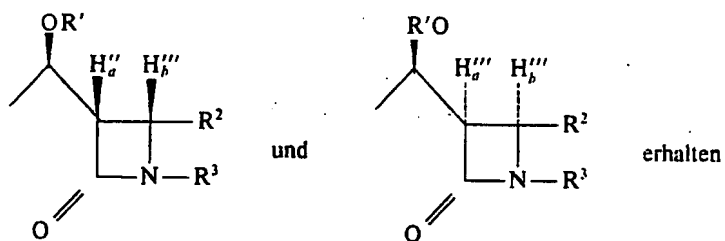
Tabelle (Fortsetzung)

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	H-NMR (250 MHz CDCl <sub>3</sub> )		Aus- beute [%]
				H <sub>a</sub> (ppm)	H <sub>b</sub> (ppm) (Duplett)	
	6 Benzyl	Fur-2-yl	2,4-Dimethoxybenzyl	H <sub>a</sub> 3,56** H <sub>a</sub> 3,52**		69
10	7 Benzyl	Phenyl	p-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 4,86 H <sub>b</sub> 5,02	21
	8 Benzyl	m-Methoxyphenyl	p-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 5,26 H <sub>b</sub> 5,45	58
15	9 Benzyl	p-Methoxyphenyl	p-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 4,81 H <sub>b</sub> 4,98	66
	10 Benzyl	p-Methoxyphenyl	Phenyl		H <sub>b</sub> 4,85 H <sub>b</sub> 5,02	64
20	11 Benzyl	Carbomethoxy	p-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 4,55***	5
	12 Benzyl	Carbobenzyloxy	p-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 4,59***	3
25	13 Benzyl	Fur-2-yl	p-Methoxybenzyl	H <sub>a</sub> 3,56** H <sub>a</sub> 3,45**		76
	14 Benzyl	p-Fur-2-ylethenyl	p-Methoxyphenyl	H <sub>a</sub> 3,32** H <sub>a</sub> 3,17**		28
30	15 Benzyl	Ethylthio	p-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 4,88 H <sub>b</sub> 5,02	16
	16 Tertiärbutyl- dimethylsilyl	Fur-2-yl	p-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 4,90 H <sub>b</sub> 5,10	73
35	17 (1, 1,2, 2-Tetramethyl- ethyl-dimethylsilyl	Fur-2-yl	p-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 4,89 H <sub>b</sub> 5,10	75
	18 Trityl	Fur-2-yl	p-Methoxyphenyl	H <sub>a</sub> 3,05** H <sub>a</sub> 3,41**		83
40	19 Benzyl	Fur-2-yl	Allyl	H <sub>a</sub> 3,56** H <sub>a</sub> 3,42**	H <sup>b</sup> 4,54 H <sup>b</sup> 4,70	67
	20 Methyl	Fur-2-yl	p-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 4,94 H <sub>b</sub> 5,06	67
45	21 Diphenylmethyl	Fur-2-yl	p-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 4,86 H <sub>b</sub> 5,06	68
	22 2-Methoxyethoxy- methyl	Fur-2-yl	m-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 4,95 H <sub>b</sub> 5,10	32
50	23 Benzyl	1-Phenyl-2-methyl- ethen-2-yl	p-Methoxyphenyl	H <sub>a</sub> 3,32 H <sub>a</sub> 3,20		43
	24 Benzyl	1-p-Methoxyphenyl- 2-methylethen-2-yl	p-Methoxyphenyl	H <sub>a</sub> 3,18 H <sub>a</sub> 3,10		17
55	25 Trityl	Benzoyl	p-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 5,28*** H <sub>b</sub> 5,47	10
60	26 Trityl	p-Methoxybenzoyl	p-Methoxyphenyl		H <sub>b</sub> 5,21*** H <sub>b</sub> 5,47	61

\* Doppelduplett

\*\* Multipllett

\*\*\* in den Beispielen Nr.11, 12, 25 und 26 werden die cis-substituierten  $\beta$ -Lactame vom Typ



Anstelle von Triethylamin wurden zur Herstellung der Verbindung vom Beispiel 13 folgende weiteren t-Amine verwendet (Ausbeuten und Verhältnis A:B in Klammern):

Triethylamin (78%; 41:59)

Ethyl-diisopropylamin (70%; 41:59)

Dimethyl-1-phenylethylamin (16%; 42:58)

( $\alpha_D = +63.1^\circ$ )

(+) Chinchonidinacetat (60%; 40:60)

(-) Chininacetat (49%; 41:59)